

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

(Geriatrica clinica)

## Le ipernatriemie nell'anziano

### Hyponatremia in the older person

P. SCHIRÒ, L.J. DOMINGUEZ, M. BARBAGALLO

U.O.C. Geriatria, Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo

**Hyponatremia is characterized by a deficit of total body water relative to total body sodium and is defined by a sodium plasma concentration greater than 145 mmol/L. Hyponatremia in the geriatric population is a common disorder associated with significant morbidity and mortality. Older people are predisposed to developing hyponatremia because of age-related physiologic changes such as decreased thirst drive, impaired urinary concentrating ability, and reduced total body water. Medications may exacerbate this predisposition.**

**In nursing home residents, hyponatremia and dehydration are considered preventable; hence, they are indicators of neglect and substandard care.**

**Key words:** Hyponatremia, Sodium, Elderly, Osmolality, Hyperosmolarity

## INTRODUZIONE

Il mantenimento del bilancio idro-salino e della concentrazione plasmatica di sodio a livelli adeguati è uno dei compiti più importanti e vitali per il nostro organismo<sup>1</sup>. Le alterazioni della sodiemia rappresentano gli squilibri elettrolitici più frequenti nella pratica clinica e l'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età<sup>2</sup>.

L'ipernatriemia comunemente è definita come una concentrazione plasmatica di sodio superiore a 145 mEq/L e si associa sempre a iperosmolalità<sup>3</sup>. L'ipersodiemia può essere legata ad un eccesso di sodio o, molto più comunemente, alla perdita di acqua libera. Tuttavia, l'assunzione di sale e la perdita di acqua difficilmente determinano ipernatriemia, poiché il conseguente aumento dell'osmolalità plasmatica stimola il rilascio di ormone antidiuretico (ADH) e la sete, riducendo così la perdita di acqua e aumentando l'assunzione<sup>4</sup>. L'incremento dell'acqua corporea totale è in grado di abbassare la concentrazione di sodio nel siero mantenendola a livel-

li normali. Questo sistema di regolazione è uno dei più fini ed efficienti del nostro organismo, sicché l'osmolalità del plasma viene mantenuta pressoché costante, con oscillazioni inferiori all'1%, nonostante ampie variazioni nell'assunzione di sodio e acqua (Fig. 1). Di conseguenza l'ipernatriemia si osserva principalmente in pazienti che non sono in grado di percepire o rispondere adeguatamente alla sete<sup>5</sup>.

Anche altri fattori contribuiscono a rendere l'ipersodiemia un disturbo comune nell'anziano. La senescenza si accompagna, infatti, a modificazioni morfo-funzionali a carico del rene, principale organo deputato alla regolazione del bilancio idro-salino dell'organismo<sup>6-8</sup>; in particolare modo viene compromessa la capacità di ritenzione ed escrezione del sodio<sup>9</sup>. Pertanto, con l'età si assiste ad una progressiva riduzione della capacità del rene di concentrare e diluire le urine rispetto ai giovani<sup>10</sup>. L'invecchiamento si associa inoltre a variazioni ormonali, nonché della risposta stessa dell'organismo all'azione di alcuni ormoni, come l'angiotensina e l'aldo-

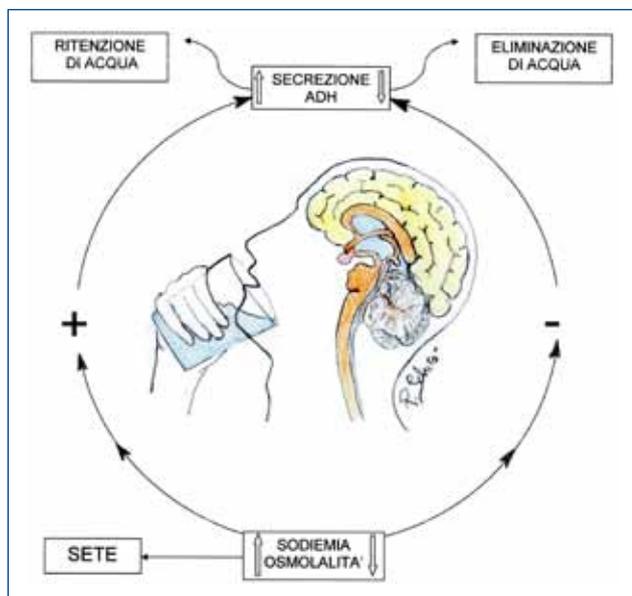


Fig. 1. Rapporto tra osmolalità plasmatica e sistema neuro-endocrino.

sterone, che giocano un ruolo fondamentale nell'omeostasi del sodio e dell'acqua<sup>11-13</sup>. In condizioni fisiologiche normali, la sete e l'assunzione di liquidi proteggono il nostro organismo dall'ipersodiemia e dall'ipovolemia. Tuttavia, questi meccanismi di adattamento diventano meno efficienti con l'avanzare dell'età. Fattori aggravanti come la demenza, l'immobilità, una severa compromissione dell'autonomia, alterazioni dello stato di coscienza e la disfagia possono predisporre i pazienti geriatrici a disidratazioni molto gravi che si accompagnano spesso a severa ipernatriemia<sup>14</sup>. È stato suggerito che la presenza di disidratazione e ipersodiemia, in case di riposo, rappresenti un marker di cattiva gestione del paziente ed essere letta come spia di scarso livello delle cure e dei servizi assistenziali offerti<sup>15</sup>.

## PRINCIPALI CAUSE E FORME CLINICHE

Il sodio rappresenta l'osmolita più importante del compartimento extracellulare e il principale determinante dell'osmolalità plasmatica, pertanto, l'ipernatriemia è sempre una condizione che si associa ad iperosmolalità<sup>16</sup>. L'ipernatriemia può essere dovuta ad un aumento primitivo del  $\text{Na}^+$  o a un deficit di acqua libera<sup>3</sup>. Uno dei fattori più comuni che possono concorrere all'ipersodiemia nell'anziano è la ridotta introduzione

di acqua, per attenuazione del meccanismo della sete, alterazioni dello stato di coscienza, demenze, immobilità o mancanza di autonomia<sup>17</sup>. Con l'avanzare dell'età si ha una perdita progressiva degli osmocettori che regolano la sete. La riduzione del senso della sete si rende responsabile di una minore ingestione di acqua, insufficiente a coprire le perdite obbligate renali, cutanee e polmonari. Oltre alla senescenza, vari processi patologici possono causare una perdita della funzione degli osmocettori come tumori ipotalamici, granulomi, traumi, idrocefalo, ischemia ecc<sup>18</sup>. Queste forme con ridotto apporto di acqua vanno sotto il nome di *ipernatriemia eu-volemica*.

L'ipernatriemia da perdita di acqua libera si associa a disidratazione e costituisce la forma *ipovolemica*. Le perdite possono essere renali o extrarenali (Fig. 2). La perdita di acqua di origine non renale può avvenire per evaporazione attraverso la cute e le vie respiratorie o a livello gastrointestinale. La *perspiratio insensibilis* comporta una perdita di acqua di circa 0,4-0,5 ml/h/ kg di peso corporeo e aumenta in presenza di febbre (50-75 ml/die per ogni grado di elevazione della temperatura corporea), esercizio fisico, ventilazione meccanica<sup>19</sup>. La diarrea è la causa più comune di ipersodiemia da perdite gastrointestinali. In particolare la diarrea osmotica (indotta da lattulosio, sorbitolo o malassorbimento di carboidrati) e le gastroenteriti virali provocano una perdita di acqua in eccesso rispetto alla escrezione di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Al contrario le diarree secretorie (sindrome da carcinoide, VIPomi, colera) sono caratterizzate da un'osmolalità simile a quella plasmatica e una maggiore perdita di soluti, per cui provocano facilmente quadri di iponatremia ipovolemica<sup>16</sup>. Le perdite renali sono ancora più comuni e sono legate a diuresi osmotica, farmaci e diabete insipido. La presenza di soluti non riassorbibili nel tubulo renale provoca un'eliminazione obbligatoria di acqua libera e si riscontra soprattutto nella glicosuria da scompenso glicometabolico, terapia con mannitolo, aumento della produzione endogena di urea (dieta ad elevato tenore proteico). Il diabete insipido è invece una condizione patologica caratterizzata dal deficit dell'azione dell'ormone antidiuretico, per una compromessa secrezione (diabete insipido centrale) o per una insensibilità del tubulo renale all'azione stessa degli ormoni (diabete insipido neurogenico)<sup>20 21</sup>.

Infine, una forma meno comune di ipersodi-

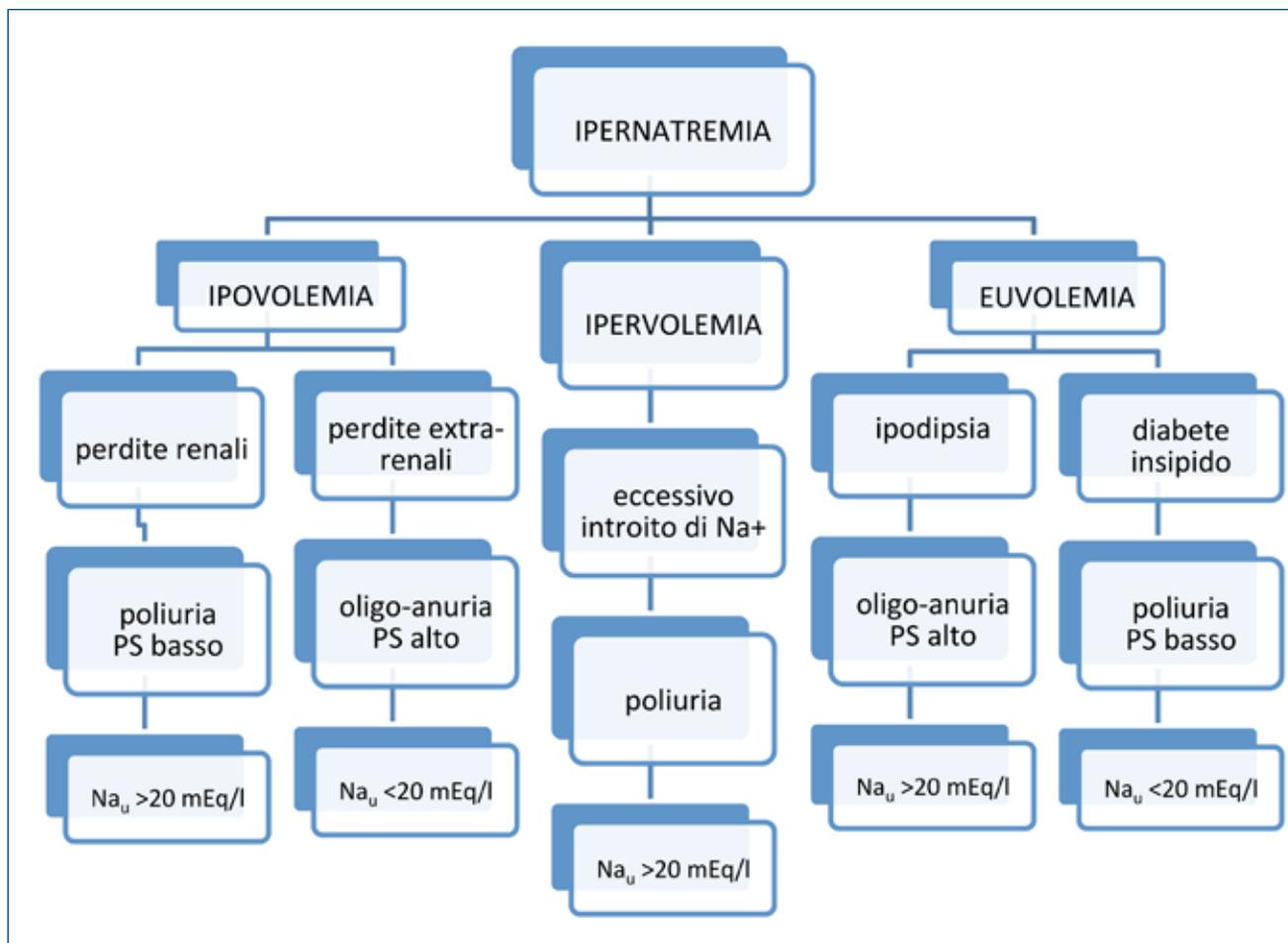


Fig. 2. Approccio clinico-laboratoristico alle ipernatremie.

emia può instaurarsi per un aumento primitivo dell'introito di sodio, attraverso soluzioni ipertoniche di NaCl o NaHCO<sub>3</sub>, nutrizione parenterale<sup>16</sup>. Queste condizioni definiscono la cosiddetta **ipernatriemia iatrogenica**. Nei pazienti geriatrici non è infrequente che tra le varie cause contribuiscano anche un elevato numero di farmaci, soprattutto antibiotici che contengano rilevanti quantità di sodio (penicillina sodica, carbossipenicillina, metronidazolo, fosfomicina)<sup>22</sup>, specie se somministrati ad alto dosaggio in soggetti a rischio (nefropatici, cirrotici, disidratati). L'ipernatriemia da eccesso di sodio, può anche essere legato alla somministrazione di cortisonici, e ancor più raramente ad alterazioni ormonali quali iperaldosteronismo primitivo e sindrome di Cushing: **ipernatriemia ipervolemica**<sup>23</sup>.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPERNATREMIA

L'iperosmolalità, che si associa all'ipernatriemia, determina uno spostamento di acqua dal compartimento intracellulare a quello extracellulare<sup>24</sup>. Ne consegue la contrazione del volume delle cellule neuronali<sup>25</sup>, responsabile delle manifestazioni cliniche dell'ipersodiemia. La gravità del quadro clinico dipende dai valori di concentrazione plasmatica del sodio e dalla rapidità del loro aumento. Distinguiamo, quindi, una forma acuta (< 48 h) e una cronica (> 48 h). Solitamente l'ipernatriemia lieve è del tutto asintomatica e nell'anziano i sintomi si manifestano di solito per livelli di natremia superiori a 160 mEq/L<sup>3</sup>. In questi casi, generalmente, si ha sete intensa nelle fasi iniziali, poi astenia, irritabilità, alterazioni della coscienza fino al coma. Inoltre si ha una netta riduzione della pressione

intracranica, per diminuzione del volume delle cellule neuronali, che può portare nei casi più estremi al distacco dell'encefalo dalle meningi ed emorragia subdurale, subaracnoidea o intraparenchimale. Si può riscontrare inoltre ipotensione da ipovolemia fino allo shock<sup>26 27</sup>. Tachicardia, ipotensione ortostatica, secchezza di cute e mucose sono segni di disidratazione che in gran parte dei casi si accompagnano all'ipernatriemia<sup>3 28</sup>.

## L'IPERNATRIEMIA È COMUNE NEGLI ANZIANI E AUMENTA IL RISCHIO DI MORTALITÀ E MORBILITÀ

La prevalenza di ipernatriemia nei pazienti anziani che vivono in comunità è intorno al 3,7%, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati (la soglia considerata per la diagnosi di ipersodiemia varia negli studi tra 140 e 150 mmol/L)<sup>14</sup>. L'ipernatriemia è presente in circa l'1% dei pazienti ricoverati in ospedale più di 60 anni di età<sup>29 30</sup>, e si riscontra in circa il 30% dei pazienti anziani ricoverati in reparti di geriatria con una malattia febbrile<sup>31</sup>.

L'ipersodiemia è una complicanza frequente nei pazienti ricoverati ed è associata ad alti tassi di morbilità e mortalità<sup>32</sup>. In uno studio su pazienti anziani ricoverati in terapia intensiva, la mortalità in quelli ammessi con ipernatriemia era doppia rispetto a quelli eunatremici<sup>33</sup>. Altri studi confermano questi risultati: la mortalità aumenta con l'aumento dei livelli di sodio sierico, e persino l'ipersodiemia lieve è associata ad una significativa mortalità negli anziani ospedalizzati, anche dopo aver eliminato le variabili confondenti<sup>34 35</sup>. Al momento la letteratura include solo dati relativi a pazienti ospedalizzati; mentre i dati relativi alle ipernatremie in ambito ambulatoriale sono carenti.

## PRINCIPI DI TRATTAMENTO DELL'IPERNATRIEMIA

La terapia è indirizzata ad arrestare la perdita di liquidi trattando la malattia di base e a correggere il deficit di acqua. Nei pazienti ipovolemici deve essere ristabilito il volume extracellulare. La quantità di acqua necessaria per correggere tale deficit può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Deficit di acqua} = [\text{Na}^+_{\text{pl}} - 140] / 140 \times \text{H}_2\text{O corporea tot}$$

dove l'acqua totale corporea ammonta a circa il 50% del peso corporeo nell'uomo anziano e 40% nella donna anziana<sup>16</sup>.

Come per l'iponatremia, la correzione rapida della natriemia è potenzialmente pericolosa, poiché una riduzione improvvisa dell'osmolarità può causare un altrettanto rapido spostamento di acqua verso l'interno delle cellule, specie se hanno già subito un adattamento osmotico (forme croniche). Questo causa un rigonfiamento delle cellule cerebrali con possibili danni neurologici permanenti<sup>1</sup>. Per cui, anche in questo caso, non bisogna indurre riduzioni superiori a 0,5 mEq/L/h nelle forme croniche e a 1 mEq/L/h in quelle acute, per un massimo di 10-12 mEq/L nelle prime 24 h<sup>3 36</sup>. Per tale scopo possono essere utilizzate soluzioni saline isosmolali, iposmolali e soluzioni glucosate (Tab. I).

Tab. I. Contenuto di sodio dei principali liquidi per infusione.

Caratteristiche dei liquidi per infusione	
Infusione	Sodio infuso (mmol/L)
Soluzione elettrolitica al 5%	855
Soluzione elettrolitica al 3%	513
Soluzione fisiologica (0,9%)	154
Ringer lattato	130
Soluzione ipotonica (0,45%)	77
Soluzione glucosata al 5%	0

## CONCLUSIONI

Le alterazioni della sodiemia sono quasi sempre il risultato di alterazioni del bilancio idrico, piuttosto che variazioni del sodio totale dell'organismo. L'ipernatriemia è uno squilibrio elettrolitico comune nell'anziano. Gli anziani sono, infatti, molto suscettibili alla disidratazione e all'ipersodiemia per modificazioni fisiologiche età-correlate, riduzione delle capacità di compenso e comorbilità. A questi fattori se ne aggiungono altri, tipici del paziente geriatrico, che concorrono nel compromettere ulteriormente i meccanismi di adattamento dell'organismo: diminuzione della sete, deterioramento cognitivo, perdita di autonomia e farmaci, che direttamente o indirettamente possono influire sul metabolismo del sodio e dell'acqua.

L'ipernatriemia severa è associata ad un alto tas-

so di mortalità e morbilità. La fase più delicata delle ipersodiemie è la loro correzione, che dovrà essere più lenta per le forme croniche o non datate. Un atteggiamento terapeutico aggressivo o incauto può esporre il paziente a pericoli mol-

to gravi; pertanto il medico geriatra, che spesso è costretto a confrontarsi con gli squilibri della sodiemia nei pazienti anziani, deve conoscere a fondo queste problematiche e saperle gestire in maniera adeguata e corretta.

**L'ipernatremia è caratterizzata da un deficit di acqua corporea totale rispetto al sodio ed è definita da una concentrazione plasmatica superiore a 145 mmol/L. L'ipersodiemia nella popolazione geriatrica è un disturbo comune, associato ad una significativa morbilità e mortalità. Le persone anziane sono predisposte a sviluppare ipernatriemia a causa di modificazioni fisiologiche legate all'età: ad esempio la diminuzione della sete, una ridotta capacità di concentrazione delle urine e la diminuzione del contenuto di acqua corporea totale. I farmaci possono aumentare questa predisposizione. Nelle case di cura e di riposo, l'ipernatriemia e la disidratazione sono considerate prevenibili, per cui vengono ritenute indicatori di negligenza e di scarsa qualità delle cure.**

**Parole chiave:** Ipernatremia, Sodio, Anziano, Osmolarità, Iperosmolalità

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Sterns RH. *Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction*. N Engl J Med 2015;372:55-65.
- 2 Hawkins RC. *Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia*. Clin Chim Acta 2003;337:169-72.
- 3 Adrogue HJ, Madias NE. *Hypernatremia*. N Engl J Med 2000;342:1493-9.
- 4 Robertson GL. *Abnormalities of thirst regulation*. Kidney Int 1984;25:460-9.
- 5 Phillips PA, Bretherton M, Johnston CI, et al. *Reduced osmotic thirst in healthy elderly men*. Am J Physiol 1991;261:R166-71.
- 6 Choudhury D, Levi M. *Aging and kidney disease*. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008, pp. 681-701.
- 7 Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, et al. *The aging kidney*. Kidney Int 2008;74:710-20.
- 8 Hill GS, Heudes D, Bariety J. *Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation*. Kidney Int 2003;63:1027-36.
- 9 Epstein M, Hollenberg NK. *Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man*. J Lab Clin Med 1976;87:411-7.
- 10 Bengle H, Mathias R, Perkins J, et al. *Urinary concentrating defect in the aged rat*. Am J Physiol 1981;240:147-50.
- 11 Tsunoda K, Abe K, Goto T, et al. *Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects: simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma*. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:384-9.
- 12 Weidmann P, De Myttenarere-Bursztein S, Maxwell MH, et al. *Effect of aging on plasma renin, aldosterone in normal man*. Kidney Int 1975;8:325-33.
- 13 Anderson S. *Ageing and the renin-angiotensin system. Editorial Comment*. Nephrol Dial Transpl 1997;12:1093-4.
- 14 Turgutalp K, Özhan O, Gök Oğuz E, et al. *Community-acquired hypernatremia in elderly and very elderly patients admitted to the hospital: clinical characteristics and outcomes*. Med Sci Monit 2012;18:CR729-34.
- 15 Himmelstein DU, Jones AA, Woolhandler SJ. *Hypernatremic dehydration in nursing home patients: an indicator of neglect*. Am Geriatr Soc 1983;31:466-71.
- 16 Mount DB. *Fluid and electrolyte disturbances*. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill 2014, pp. 343-361.
- 17 Lavizzo-Mourey R, Johnson J, Stolley P. *Risk factors for dehydration among elderly nursing home residents*. J Am Geriatr Soc 1988;36:213-8.
- 18 Verbalis JG, Berl T. *Disorders of water metabolism*. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008, pp. 459-504.
- 19 List CF. *Physiology of sweating*. Ann Rev Physiol 1948;10:387-400.
- 20 Verbalis JG. *Diabetes insipidus*. Rev Endoc Metab Disord 2003;4:177-85.
- 21 Robertson GL. *Physiology of ADH secretion*. Kidney Int 1987;(Suppl 21):S20-6.
- 22 Kim YW. *Antimicrobial-induced electrolyte and acid-base disturbances*. Electrolyte Blood Press 2007;5:111-5.
- 23 Salvati F. *Terapia delle iperosodiemie*. Ital J Med 2007;2:19-23.
- 24 Pollock AS, Arieff AI. *Abnormalities of cell volume regulation and their functional consequences*. Am J Physiol 1980;239:F195-205.
- 25 McManus ML, Strange K. *Acute volume regulation of brain cells in response to hypertonic challenge*. Anesthesiology 1993;78:1132-7.
- 26 Strange K. *Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system*. J Am Soc Nephrol 1992;3:12-27.
- 27 Barbagallo M, Dominguez LJ, Damiani P, et al. *Equilibrio acido base e squilibri idroelettrolitici nell'anziano*. In V. Marigliano. *Manuale Breve di Geriatria*. Roma: Società Editrice Universo 2012, pp. 103-18.
- 28 Chassagne P, Druesne L, Capet C, et al. *Clinical presen-*

- tation of hypernatremia in elderly patients: a case control study.* J Am Geriatr Soc 2006;54:1225-30.
- <sup>29</sup> Agrawal V, Agarwal M, Joshi SR, et al. *Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance.* J Ass Physicians India 2008;56:956-64.
- <sup>30</sup> Given SB. *Hypernatremia.* Nursing 2010;40:72.
- <sup>31</sup> Arinzon Z, Feldman J, Peisakh A, et al. *Water and sodium disturbances predict prognosis of acute disease in long term cared frail elderly.* Arch Gerontol Geriatr 2005;40:317-26.
- <sup>32</sup> Shah MK, Workeneh B, Taffet GE. *Hypernatremia in the geriatric population.* Clin Interv Aging 2014;9:1987-992.
- <sup>33</sup> Darmon M, Timsit JF, Francais A, et al. *Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study.* Nephrol Dial Transpl 2010;25:2510-5.
- <sup>34</sup> Lindner G, Funk GC, Schwarz C, et al. *Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality.* Am J Kidney Dis 2007;50:952-95.
- <sup>35</sup> Darmon M, Timsit JF, Francais A, et al. *Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study.* Nephrol Dial Transpl 2010;25:2510-5.
- <sup>36</sup> Fall PJ. *Hyponatraemia and Hypernatremia (a systemic approach to causes and their correction).* Postgrad Med 2000;107:75-82.